

BEST AVAILABLE COPY



03.08.2004

Ministero delle Attività Produttive ⁽⁴²⁾

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

REC'D 12 AUG 2004

WIPO

PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: Invenzione Industriale
N. MI2003 A 001333

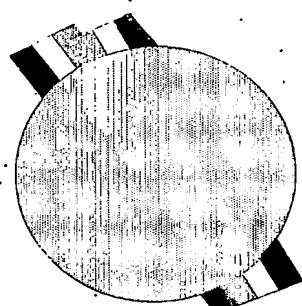


Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

PRIORITY DOCUMENT

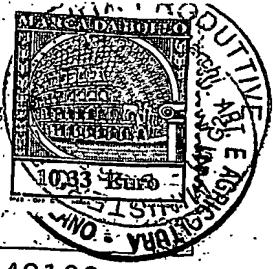
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, il 17 MAG. 2004



IL FUNZIONARIO

Dr.ssa Paola Giuliano



AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione: ERREGIERRE S.p.A.Residenza S.PAOL D'ARGON (BG) / ITcodice 02503240166

2) Denominazione: _____

Residenza _____

codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Dr. Diego Pallini ed altri

cod. fiscale _____

denominazione studio di appartenenza Notarbartolo & Gervasi S.p.A.via C.so di Porta Vittorian. 9 città Milanocap 20122(prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____

n. _____

città _____

cap _____

(prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sch) LG07Dgruppo/sottogruppo 333/56

Processo di preparazione di raloxifene cloridrato

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

E. INVENTORI DESIGNATI cognome nome

1) FERRARI Massimo

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

cognome nome

2) ZINETTI Fabrizio3) RELOTTI Paolo

4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

SCIOLGIMENTO RISERVE

Data N° Protocollo

1) nessuna

/ / / / / / / / / /

2) _____

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / / / /

/ / / / / / / /

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE
NUMERO DOMANDA M12003A007353
NUMERO BREVETTO

PROSPETTO A

REG. A

DATA DI DEPOSITO 30/06/2003

DATA DI RILASCIO 11/11/2003

D. TIPOLO

Processo di preparazione di raloxifene cloridrato

L. RIASSUNTO

Processo di preparazione di raloxifene cloridrato con purezza maggiore del 98% e basso tenore di alluminio comprendente i seguenti stadi

- a) demetilazione del 6-metossi-2-(4-metossi-fenil)benzo[b]tiofene in piridina e acido cloridrico per ottenere il 6-idrossi -2-(4-idrossifenil) benzo[b]tiofene in piridina cloridrato,
- b) acetilazione del 6-idrossi -2-(4-idrossifenil) benzo[b]tiofene con un agente acetilante per ottenere il corrispondente 6-acetossi-2-(4-acetossifenil)benzo[b]tiofene,
- c) acilazione di 6-acetossi-2-(4-acetossifenil) benzo[b]tiofene con 4-(2-piperidinoetossi)benzoilcloruro cloridrato con alluminio tricloruro in solvente alogenato per ottenere il 6-acetossi-2-(4-acetossifenil)-3-[4-(2-piperidinoetossi)benzoil]-benzo[b]tiofene,
- d) idrolisi di 6-acetossi-2-(4-acetossifenil)-3-[4-(2-piperidinoetossi)benzoil]-benzo[b]tiofene secondo le seguenti modalità operative:
 - d1) trattamento di 6-acetossi-2-(4-acetossifenil)-3-[4-(2-piperidinoetossi)benzoil]-benzo[b]tiofene con idrossido alcalino in solvente alcolico,
 - d2)acidificazione del prodotto ottenuto nel precedente stadio (d1) con un acido forte, per ottenere il corrispondente sale di raloxifene con l'acido forte, caratterizzato dal fatto che l'acido forte impiegato nello stadio (d1) è acido cloridrico concentrato.

M. DISEGNO



Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

"Processo di preparazione di raloxifene cloridrato"

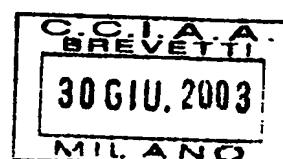
a nome: ERREGIERRE S.p.A.

con sede: S. PAOLO D'ARGON (BG) /IT

inventori designati: FERRARI Massimo, ZINETTI Fabrizio,

BELOTTI Paolo

CAMPO DELL'INVENZIONE

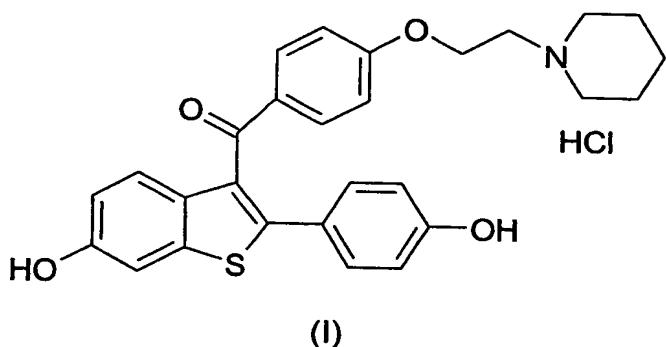


La presente invenzione riguarda un processo di preparazione di raloxifene ed in particolare di raloxifene cloridrato ad alta purezza e con rese elevate.

STATO DELLA TECNICA

Il raloxifene ed in particolare il relativo sale cloridrato, caratterizzato dalla seguente formula (I):

MI 2003 4001333



è un principio attivo impiegato nella cura dell'osteoporosi ed è stato descritto per la prima volta nella domanda di brevetto europea EP62503.

JP

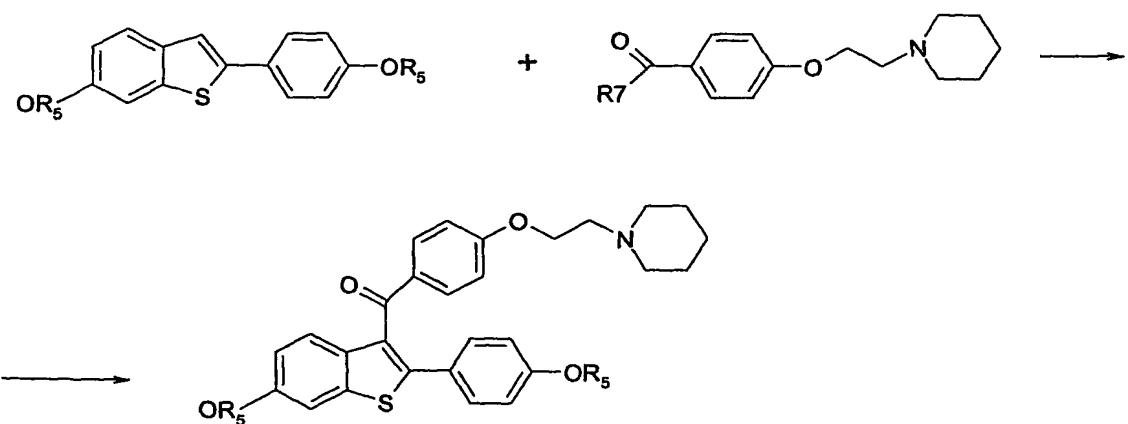
In questa anteriorità vengono descritti vari metodi di preparazione che generalmente contemplano i seguenti stadi:

1) protezione delle 2 funzioni ossidriliche del 6-idrossi-2-(4-idrossifenil)benzo[b]tiofene secondo il seguente schema reattivo



in cui R_5 è un gruppo alchile, cicloalchile oppure un gruppo acile COR_6 , un gruppo solfonile SO_2R_6 in cui R_6 è un alchile C_1-C_4 primario o secondario, C_1-C_3 fluoro alchile, C_1-C_4 alkossifenoile,

2) acilazione del composto protetto con l'alogenuro di 4-(2-piperidinoetossi)benzoile secondo il seguente schema sintetico:



in cui R_7 è un atomo di alogeno.

3) deprotezione ovvero eliminazione del gruppo protettivo OR_5 .

2/1

Come risulta dagli esempi riportati in EP62503, quando la reazione viene condotta impiegando come gruppo protettivo OR_5 il gruppo acetilossi, la deprotezione di tale gruppo viene condotta dapprima con idrossido di sodio in soluzione alcolica e successivamente con acido metansolfonico. Questo tipo di idrolisi tuttavia non consente di ottenere raloxifene con elevata purezza, dal momento che, come risulta dall'esempio 6 il prodotto deve essere passato su colonna cromatografica per essere purificato. Questo tipo di trattamento, tuttavia, consente solo l'ottenimento di una schiuma gialla, e, per arrivare al prodotto in forma solida cristallina, si deve procedere ad un ulteriore trattamento con acetone. Il prodotto cristallizzato così ottenuto costituito dal metansolfonato di raloxifene deve essere ulteriormente convertito nel corrispondente cloridrato in uso farmaceutico.

Il suddetto processo, che necessita addirittura un passaggio del prodotto in colonna cromatografica, non è un processo realizzabile a livello industriale, prova ne è il fatto che nella stessa anteriorità si preferisce al suddetto schema sintetico, quello in cui il gruppo protettivo OR_5 è un gruppo alcossi, specificamente metossi, che per essere sbloccato, richiede l'impiego di alluminio tricloruro e di un tioderivato e preferibilmente il metantiolo, per di più in forte eccesso rispetto al substrato su cui si deve condurre la deprotezione, con notevoli problemi di inquinamento, che ovviamente comporta l'utilizzo di ingenti quantità di tioderivati.

I processi descritti in EP 62503 contemplano un altro inconveniente causato dall'impiego di alluminio tricloruro e, nel caso si proceda allo





schema preferito da questa anteriorità, questo acido di Lewis deve essere utilizzato in considerevoli quantità, dal momento che viene impiegato non solo nello stadio (2) di acilazione, ma anche che nella successiva dealchilazione. L'alluminio tricloruro come evidenziato nel successivo US5,629,425 produce una grande quantità di sottoprodoti a base di alluminio che sono solubili nei solventi di lavorazione del raloxifene e quindi si ritrovano nel prodotto finale.

Per ovviare a questi inconvenienti nel suddetto US5,629,425 si impiega come acido di Lewis boro tricloruro o boro tribromuro che sono dei catalizzatori decisamente più costosi dell'alluminio tricloruro.

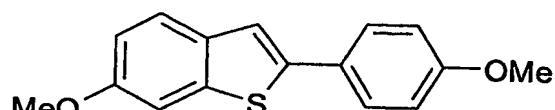
Era sentita l'esigenza di disporre di un processo che consentisse la preparazione di raloxifene cloridrato con alte rese e con alta purezza e basso contenuto di alluminio senza dovere ricorrere all'utilizzo di catalizzatori costosi.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La richiedente ha sorprendentemente trovato un processo in grado di superare gli inconvenienti dei processi noti e che consente l'ottenimento di raloxifene in particolare di raloxifene cloridrato con purezza elevata e con alte rese.

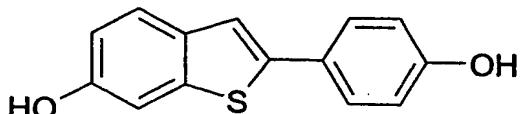
Questo processo comprende in particolare i seguenti stadi:

- demetilazione del 6-metossi-2-(4-metossi-fenil)benzo[b]-tiofene di formula (II)



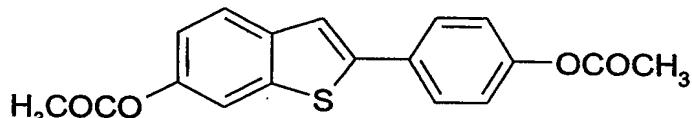
(II)

in piridina cloridrato per ottenere il 6-idrossi -2-(4-idrossifenil) benzo[b]tiofene di formula (III),



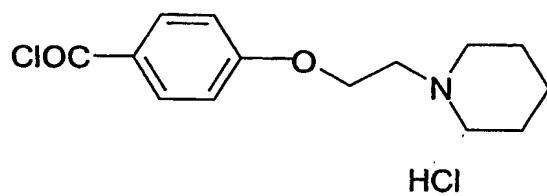
(III)

b) acetilazione del 6-idrossi -2-(4-idrossifenil) benzo[b]tiofene con un agente acetilante per ottenere il corrispondente 6-acetossi-2-(4-acetossifenil)benzo[b]tiofene di formula (IV)



(IV)

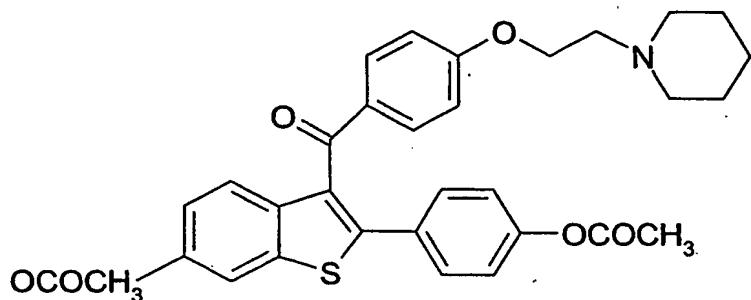
c) acilazione di 6-acetossi-2-(4-acetossifenil) benzo[b]tiofene (IV) con 4-(2-piperidinoetossi)benzoilcloruro cloridrato di formula (V)



(V)

con alluminio tricloruro in solvente alogenato per ottenere il 6-acetossi-2-(4-acetossifenil)-3-[4-(2-piperidinoetossi)benzoil]-benzo[b]tiofene di

formula (VI)



(VI)

d) idrolisi di 6-acetossi-2(-4-acetossifenil)-3-[4-(2-piperidinoetossi)benzoil]-benzo[b]tiofene, secondo le seguenti modalità operative:

d1) trattamento di 6-acetossi-2(-4-acetossifenil)-3-[4-(2-piperidinoetossi)benzoil]-benzo[b]tiofene con idrossido alcalino in solvente alcolico,

d2) acidificazione del prodotto ottenuto nel precedente stadio (d1) con un acido forte, per ottenere il corrispondente sale di raloxifene con l'acido forte,

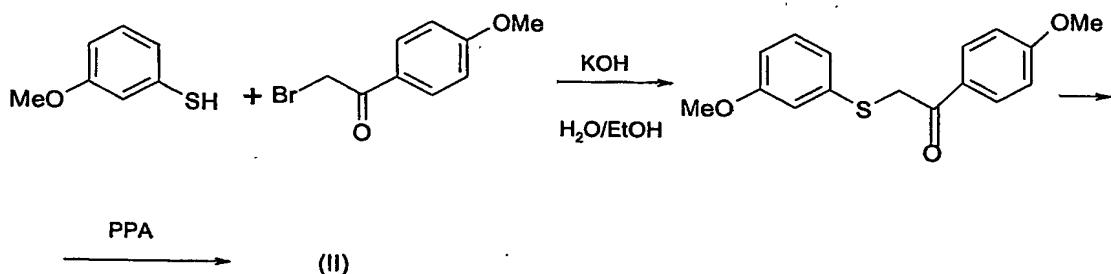
caratterizzato dal fatto che l'acido forte impiegato nello stadio (d2) è acido cloridrico concentrato

Infatti conducendo l'idrolisi del 6-acetossi-2(-4-acetossifenil)-3-[4-(2-piperidinoetossi)benzoil]-benzo[b]tiofene, con sodio idrossido e successivamente trattando il prodotto ottenuto con acido cloridrico, al posto dell'acido metansolfonico precipita direttamente in forma cristallina il raloxifene cloridrato con purezza elevata pari a 98%, quindi

a differenza dell'analogo processo descritto in EP65203 condotto con acido metansolfonico, senza dover ricorrere a processi di purificazioni, quali il passaggio su colonna cromatografica, impraticabili da un punto di vista industriale. Inoltre il prodotto proveniente dallo stadio (d2) ha un basso contenuto di alluminio.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE.

Il 6-metossi-2-(4-metossi-fenil)benzo[b]-tiofene di formula (II) impiegato nello stadio (a) del processo oggetto della presente invenzione viene preparato facendo reagire il 3-metossibenzene-tiolo con α -bromo-4-metossiacetofenone per ottenere il corrispondente α -(3-metossifeniltio)-4-metossiacetofenone che viene infine fatto ciclizzare per ottenere l'intermedio (II) con acido polifosforico, secondo il seguente schema.



La piridina cloridrato impiegata nello stadio (a) viene preferibilmente preparata *in situ* aggiungendo alla piridina l'acido cloridrico concentrato e distillando tutta l'acqua sino ad ottenere un residuo pastoso ma agitabile.

La Richiedente ha inoltre sorprendentemente trovato che se la reazione di demetilazione o stadio (a) del processo oggetto della presente invenzione viene condotta oltre che in presenza di piridina cloridrato anche di tributilammina preferibilmente in rapporti ponderali rispetto al 6-metossi-2-(4-metossi-fenil)benzo[b]-tiofene(II) compresi tra 0,5 e 2 è possibile abbassare la temperatura di reazione che nello stato della

JY



tecnica viene condotta a 210°C, a temperature decisamente più basse comprese tra 170 e 180°C.

Secondo una forma di realizzazione preferita del processo oggetto della presente invenzione non è necessario isolare il 6-idrossi -2-(4-idrossifenil) benzo[b]tiofene (III) ottenuto nello stadio(a).

Nello stadio (b) secondo una forma di realizzazione preferita come agente acetilante si impiega anidride acetica e come accettore di ione idrogeno si impiega una ammina alifatica terziaria e preferibilmente la trietilammina. Il solvente impiegato nello stadio (a) è un solvente aprotico polare e particolarmente preferito è l'acetato di etile.

Il 4-(2-piperidinoetossi)benzoilcloruro cloridrato di formula (V) impiegato nello stadio (c) viene preferibilmente preparato in situ con procedura di tipo convenzionale per reazione con acido 4-(2-piperidinoetossi)-benzoico cloridrato con cloruro di tionile senza isolare il prodotto di reazione. Preferibilmente questa reazione viene condotta in cloruro di metilene in presenza di piridina come catalizzatore.

Lo stadio (c) viene preferibilmente condotto in cloruro di metilene e secondo una forma di realizzazione particolarmente preferita questo stadio viene condotto nel seguente modo: si aggiunge 6-acetossi-2-(4-acetossifenil) benzo[b]tiofene(IV) a 4-(2-piperidinoetossi)benzoilcloruro cloridrato di formula (V) preparato in situ ancora nel solvente di reazione cloruro di metilene, questa miscela così ottenuta viene colata su una miscela costituita da cloruro di metilene e alluminio tricloruro.

Secondo una forma di realizzazione preferita del processo oggetto della presente invenzione il 6-acetossi-2-(4-acetossifenil)-3-[4-(2-

piperidinoetossi)benzoil]-benzo[b]tiofene (VI) non viene isolato, ma viene impiegato allo stato grezzo nella successiva idrolisi (d).

Lo stadio (d1) viene preferibilmente condotto utilizzando come solvente alcolico metanolo, sodio idrossido al 30% in eccesso.

Lo stadio (d2) viene preferibilmente condotto direttamente sulla miscela di reazione proveniente dallo stadio (d1) a cui si aggiungono quantità equiponderali di acqua ed acetato di etile ed infine acido cloridrico concentrato al 37%.

Si ottiene quindi una sospensione che viene preferibilmente lavata con quantità equiponderali di acqua ed acetato di etile.

Con il processo oggetto della presente invenzione si ottiene raloxifene cloridrato ad elevata purezza e rese elevate di circa il 65-70% calcolate sul 6-metossi-2-(4-metossi-fenil)benzo[b]-tiofene (II).

La Richiedente ha inoltre trovato che se il raloxifene cloridrato ottenuto con il processo oggetto della presente invenzione viene cristallizzato da solvente alcolico e preferibilmente da metanolo eventualmente in presenza di piccole quantità di HCl, raggiunge purezze maggiori del 99%.

Infine la Richiedente ha inoltre trovato che conducendo una ulteriore cristallizzazione ancora una volta da solvente alcolico preferibilmente metanolo eventualmente in presenza di HCl sul prodotto proveniente dalla prima cristallizzazione è possibile ottenere raloxifene cloridrato con purezza superiore a 99,7% In particolare il raloxifene cloridrato ottenuto dopo la prima e/o la seconda cristallizzazione contiene la impurezza caratteristica costituita dal raloxifene Cloridrato N-ossido in quantità



inferiori a 0,05% e preferibilmente inferiori a 0,01%, inoltre questo prodotto ha un contenuto di alluminio inferiore a 5 ppm.

Il prodotto così ottenuto risulta inoltre avere caratteristiche di granulometria (dopo blanda macinazione condotta al solo scopo di omogeneizzare il prodotto) tali per cui $D(0,9) \leq 100\mu\text{m}$ e $D(0,5) \geq 40\mu\text{m}$. Per ulteriore setacciatura si ottiene un raloxifene cloridrato avente le seguenti caratteristiche di granulometria: $D(0,9)$ compreso tra 50 e $65\mu\text{m}$ e $D[4,3] \geq 20\mu\text{m}$

Si riportano a scopo illustrativo ma non limitativo alcuni esempi del processo di preparazione di raloxifene cloridrato oggetto della presente invenzione e dei relativi intermedi

ESEMPIO 1 Preparazione di 6-acetossi-2-(4-acetossifenil)-benzo[b]-tiofene (IV).

In un reattore si caricano 24 kg di piridina (0,303 kmoli), 28,8 kg di acido cloridrico al 37% (0,292 kmol). Si mette il reattore sotto vuoto e si distilla tutta l'acqua sino ad ottenere un residuo pastoso ma agitabile.

Si riprende quindi il residuo con 6 kg di tributilammina e 6 kg di 6-metossi-2-(4-metossifenil)benzo[b]tiofene (0,022 kmoli). Si scalda il tutto a 170-180°C e si mantiene a tale temperatura per alcune ore. Quindi si raffredda a 50-60°C e si caricano nel reattore 24kg di acetato di etile e 60kg di acqua deionizzata. Si agita per 15 minuti e si separano le fasi. Si distilla il solvente dalla fase organica sotto vuoto e si riprende il residuo con 24kg di acetato di etile e 5,3kg di trietilammina (0,052 kmoli). Si scalda sotto agitazione la miscela ottenuta a 60-65°C e si aggiungono 8,9 kg di anidride acetica (0,087 Kmoli) Si agita per 1 ora la miscela di

reazione alla stessa temperatura quindi si raffredda a 25-30°C e si caricano 24 kg di acqua deionizzata. Si centrifuga la sospensione lavando con 6 kg di acqua deionizzata e 6 kg di etile acetato.

Si essicca quindi il prodotto a 50-60°C e si ottengono circa 6,6 kg di prodotto secco. Resa di reazione 91,1%.

ESEMPIO 2 Preparazione di raloxifene cloridrato grezzo.

FASE A

In un reattore si caricano 42kg di cloruro di metilene 7,8 kg di acido 4-(2-piperidinoetossi)benzoico cloridrato (0,027 kmoli), 0,12kg di piridina (0,0015 kmoli) si scalda a ricadere e quindi si colano 3,96kg di tionile cloruro (0,033kmoli). Si agita per 1 ora quindi si distillano circa 20 litri di cloruro di metilene. Si raffredda a 20-30°C e si aggiungono 6 kg di 6-acetossi-2-(4-acetossifenil)-benzo[b]-tiofene (IV) (0,018kmoli).

Si agita fino a completa omogeneizzazione.

FASE B

In un reattore si caricano 36kg di cloruro di metilene, 16,8kg di alluminio tricloruro (0,126 kmoli)

Sotto agitazione a 15-30°C si aggiunge la sospensione clorometilenica, costituita dalla fase A preparata come descritto sopra. Si agita per 1 ora quindi si cola tutta la miscela di reazione in un reattore contenente 60 kg di ghiaccio.

Si agita la miscela a 15-30°C quindi si centrifuga la sospensione lavando con 3 kg di metilene cloruro e 3 kg di acqua deionizzata.

Si caricano le acque madri di centrifugazione, che contengono il prodotto, in un reattore e si separano le fasi .Si distilla la fase organica





sino ad ottenere un residuo oleoso e si aggiungono 15kg di alcol metilico, si agita a 20-40°C e, mantenendo la stessa temperatura si colano 9,1kg di sodio idrossido al 30% (0,068 kmoli). Si agita per 1 ora e si caricano 30 kg di acqua deionizzata e 30kg di acetato di etile.

Alla stessa temperatura si caricano quindi 7,2 kg diacido cloridrico al 37% (0,073 kmoli). Si centrifuga la sospensione lavando con 6 kg di acetato di etile e 6 kg di acqua deionizzata. Alla fine si ottengono 6,6 kg di prodotto secco avente purezza HPLC> 98% e basso contenuto di alluminio. La resa di reazione calcolata sul 6-acetossi-2-(4-acetossifenil)-benzo[b]-tiofene (IV) è pari a 70,4%di resa.

ESEMPIO 3 – cristallizzazione del raloxifene cloridrato grezzo (1^a cristallizzazione del raloxifene cloridrato grezzo)

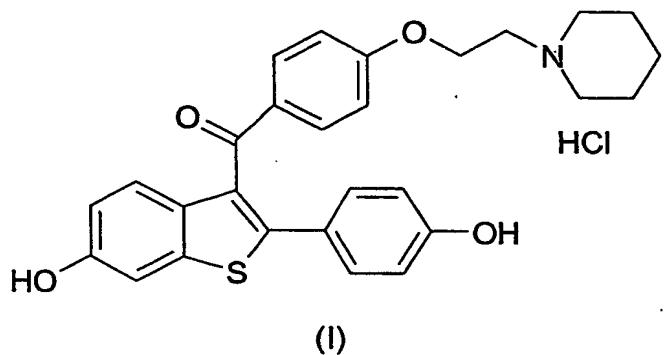
In un reattore si caricano 6 kg di acqua deionizzata, 6kg di raloxifene cloridrato grezzo preparato come descritto nell'esempio 2 e 107 kg di alcol metilico .Si scalda la miscela di reazione fino a soluzione completa quindi si caricano 0,25 kg di carbone decolorante. Si agita per 15 minuti e quindi si filtra la sospensione . Mantenendo la soluzione sotto agitazione si distillano 67 kg di alcol metilico. Si raffredda il residuo e si aggiungono 0,1kg di acido cloridrico al 37%.Si controlla quindi il pH di che non deve essere > 2 e quindi si agita la miscela di reazione a 20-40°C per 2 ore. Si centrifuga la sospensione lavando con 6kg di alcol metilico si ottengono 4,5 kg di prodotto secco avente purezza HPLC >99% e resa del 75%.

ESEMPIO 4 cristallizzazione di raloxifene cristallizzato (2^a cristallizzazione).

In un reattore si caricano 0,9kg di acqua deionizzata 81kg di metanolo e l'intera quantità di prodotto cristallizzato come descritto nell'esempio 3. Mantenendo la miscela di reazione sotto agitazione si porta a ricadere e si distillano 36 kg di alcol metilico. Si raffredda quindi a 20-40°C e si caricano 0,08kg di acido cloridrico al 37%. Si centrifuga la sospensione lavando con 4kg di alcol metilico. Si essicca il prodotto a 70°C. Si ottengono 4 kg di raloxifene cloridrato con purezza HPLC > 99,8% resa di reazione 89%, in particolare il contenuto di raloxifene cloridrato N-ossido risulta essere inferiore a 0,01% e il contenuto di Alluminio inferiore a 5ppm. In particolare il raloxifene cloridrato ottenuto dopo cristallizzazione contiene la impurezza caratteristica costituita dal raloxifene Cloridrato N-ossido in quantità inferiori a 0,05% e preferibilmente inferiori a 0,01%. Il prodotto così ottenuto risulta inoltre avere caratteristiche di granulometria (dopo blanda macinazione condotta al solo scopo di omogeneizzare il prodotto) tali per cui $D(0,9) \leq 100\mu\text{m}$ e $D(0,5) \geq 40\mu\text{m}$.

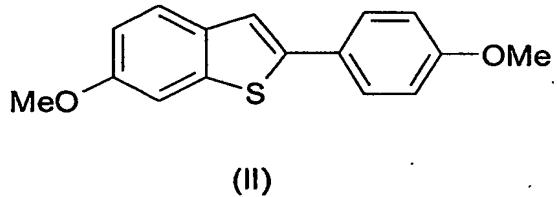
Per ulteriore setacciatura si ottiene un raloxifene cloridrato avente le seguenti caratteristiche di granulometria: $D(0,9)$ compreso tra 50 e $65\mu\text{m}$ e $D[4,3] \geq 20\mu\text{m}$.



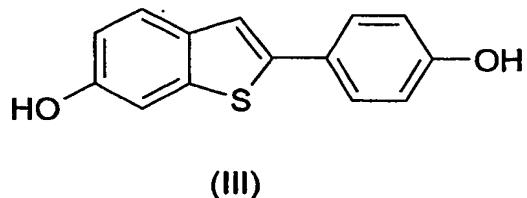
RIVENDICAZIONI**1. Processo di preparazione di raloxifene cloridrato di formula (I)**

comprendente i seguenti stadi:

a) demetilazione del 6-metossi-2-(4-metossi-fenil)benzo[b]-tiofene di formula (II)

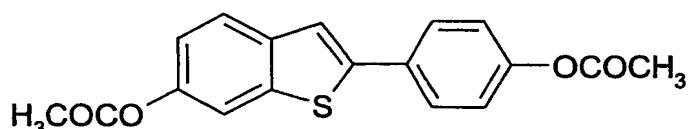


in piridina cloridrato per ottenere il 6-idrossi -2-(4-idrossifenil) benzo[b]tiofene di formula (III),



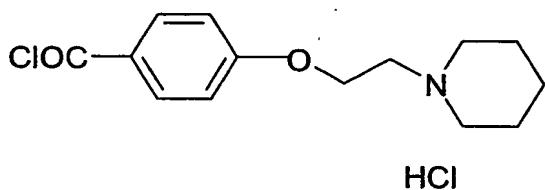
b) acetilazione del 6-idrossi -2-(4-idrossifenil) benzo[b]tiofene con un

agente acetilante per ottenere il corrispondente 6-acetossi-2(-4-acetossifenil)benzo[b]tiofene di formula (IV)



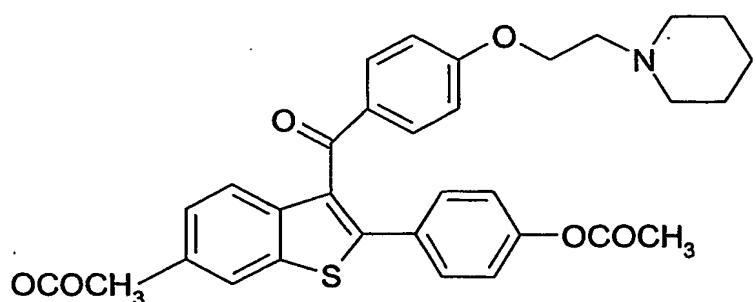
(IV)

c) acilazione di 6-acetossi-2(-4-acetossifenil) benzo[b]tiofene (IV) con 4-(2-piperidinoetossi)benzoilcloruro cloridrato di formula (V),



(V)

con alluminio cloruro in solvente alogenato per ottenere il 6-acetossi-2(-4-acetossifenil)-3-[4-(2-piperidinoetossi)benzoil]-benzo[b]tiofene di formula (VI)



(VI)

d) idrolisi di 6-acetossi-2(-4-acetossifenil)-3-[4-(2-piperidinoetossi)benzoil]-benzo[b]tiofene, secondo le seguenti modalità



operative:

d1) trattamento di 6-acetossi-2-(4-acetossifenil)-3-[4-(2-piperidinoetossi)benzoil]-benzo[b]tiofene con idrossido alcalino in solvente alcolico,

d2) acidificazione del prodotto ottenuto nel precedente stadio (d1) con un acido forte, per ottenere il corrispondente sale di raloxifene con l'acido forte,

caratterizzato dal fatto che l'acido forte impiegato nello stadio (d2) è acido cloridrico concentrato.

2. Processo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che la piridina cloridrato impiegata nello stadio (a) viene preparata in situ aggiungendo alla piridina l'acido cloridrico concentrato e distillando tutta l'acqua sino ad ottenere un residuo pastoso ma agitabile.

3. Processo secondo la rivendicazione 1 o 2, caratterizzato dal fatto che la reazione di demetilazione o stadio (a) del processo oggetto della presente invenzione viene condotta in presenza anche di tributilammina.

4. Processo secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che si impiega tributilammina preferibilmente in rapporti ponderali rispetto al 6-metossi-2-(4-metossi-fenil)benzo[b]-tiofene(II) compresi tra 0,5 e 2.

5. Processo secondo la rivendicazione 4, caratterizzato dal fatto che si conduce lo stadio (a) a temperatura compresa tra 170 e 180°C.

6. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-5, caratterizzato dal fatto che si impiega come agente acetilante anidride acetica in presenza di trietilammina ed in acetato di etile.

7. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-6,

caratterizzato dal fatto che il 4-(2-piperidinoetossi)benzoilcloruro cloridrato di formula (V) impiegato nello stadio (c) viene preparato in situ, per reazione con acido 4-(2-piperidinoetossi)-benzoico cloridrato con cloruro di tionile in cloruro di metilene in presenza di piridina, senza isolare il prodotto di reazione.

8 Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-7, caratterizzato dal fatto che lo stadio (c) viene condotto in cloruro di metilene.

9. Processo secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che lo stadio (c) viene condotto secondo le seguenti modalità operative: si aggiunge 6-acetossi-2(-4-acetossifenil)-benzo[b]tiofene(IV) a 4-(2-piperidinoetossi)benzoilcloruro cloridrato di formula (V) non isolato e preparato in situ secondo la rivendicazione 7 e si colla la suddetta miscela su una miscela costituita da cloruro di metilene e alluminio tricloruro.

10. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-9, caratterizzato dal fatto che il 6-acetossi-2(-4-acetossifenil)-3-[4-(2-piperidinoetossi)benzoil]-benzo[b]tiofene (VI) non viene isolato, ma viene impiegato allo stato grezzo nella successiva reazione (d).

11. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-10, caratterizzato dal fatto che lo stadio (d1) viene condotto utilizzando come solvente alcolico metanolo e sodio idrossido al 30% in eccesso.

12. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-11, caratterizzato dal fatto che lo stadio (d2) viene condotto direttamente sulla miscela di reazione proveniente dallo stadio (d1) a cui si aggiungono quantità equiponderali di acqua ed acetato di etile ed infine



acido cloridrico concentrato al 37%.

13. Processo secondo la rivendicazione 1-12, caratterizzato dal fatto che la sospensione ottenuta nello stadio (d2) viene lavata con quantità equiponderali di acqua ed acetato di etile.

14. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-13, caratterizzato dal fatto che il raloxifene cloridrato presenta purezza HPLC > 98%.

15. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1-14, caratterizzato dal fatto che raloxifene cloridrato proveniente dallo stadio (d2) viene cristallizzato da solvente alcolico.

16. Processo secondo la rivendicazione 15, caratterizzato dal fatto che detto solvente è metanolo eventualmente in presenza di HCl.

17. Processo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 15 o 16, caratterizzato dal fatto che si ottiene raloxifene cloridrato con purezza superiore al 99%.

18. Processo secondo una qualsiasi 15 e 16, caratterizzato dal fatto che si conduce una ulteriore cristallizzazione da raloxifene cloridrato cristallizzato in solvente alcolico.

19. Processo secondo la rivendicazione 18, caratterizzato dal fatto che detta cristallizzazione viene condotta in metanolo eventualmente in presenza di HCl.

20. Raloxifene cloridrato avente purezza superiore a 99,7%.

21. Raloxifene cloridrato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 17-20, caratterizzato dal fatto che contiene alluminio in quantità inferiori a 5 ppm.



22. Raloxifene cloridrato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 17-21 caratterizzato dal fatto che contiene il raloxifene Cloridrato N-ossido in quantità inferiori a 0,05%.

23. Raloxifene cloridrato secondo la rivendicazione 22, caratterizzato dal fatto che detta impurezza è contenuta in quantità inferiore a 0,01%.

24. Raloxifene cloridrato secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 20-23, caratterizzato dal fatto che ha $D(0,9) \leq 100\mu\text{m}$ e $D(0,5) \geq 40\mu\text{m}$.

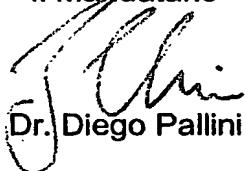
25. Raloxifene cloridrato secondo la rivendicazione 24, caratterizzato dal fatto che dopo ulteriore setacciatura presenta $D(0,9)$ compreso tra 50 e $65\mu\text{m}$ e $D[4,3] \geq 20\mu\text{m}$.

(ASE/as)

Milano, li 30 Giugno 2003

p. ERREGIERRE S.p.A.

Il Mandatario



Dr. Diego Pallini

NOTARBARTOLO & GERVASI S.p.A.

